Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg
und der pharmakologischen Anstalt der Universität Basel

ÜBER ADRENALINWIRKUNG AN DER HUNDELEBER

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

ERNST RÜEGG
von Basel und St. Gallenkappel

Leipzig 1933 / Breitkopf & Härtel

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. H. Staub. Promotion am 13. Juli 1932.

Sonderabdruck aus dem Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Bd. 171.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546702_0058

Die uneinheitlichen Resultate, welche die früheren Untersuchungen über die Wirkung sympathikuserregender Eingriffe auf die Lebergefäße ergeben haben, berechtigen zu einem erneuten Angehen der Probleme unter neuen Bedingungen. Die von Staub (33) ausgearbeitete Methode gestattet die isolierte Durchströmung der Hundeleber in situ, d. h. bei erhaltener zentraler Innervation. In Vorversuchen wurde mit dieser Methodik nach intraportaler Adrenalininjektion mehrmals Zunahme des Stromvolumens beobachtet.

Zusammenfassung der in der Literatur beschriebenen Versuche.

Diese Versuche befassen sich mit der Messung des Lebervolumens, des arteriellen Blutdruckes und der Durchstromgröße, des Druckes und des Durchflusses in der Pfortader entweder an der in situ befindlichen, normal durchbluteten, oder an der isolierten, künstlich durchströmten Leber. Als Versuchstiere dienen meistens Hunde, Katzen oder Kaninchen.

Versuche am Ganztier.

Hier werden meistens intraportale und intravenöse Adrenalininjektionen von 0,01—2 mg pro dosi oder faradische Nervenreizungen (N. splanchnicus, Plexus hepaticus) angewendet. Bei der Beurteilung der Resultate darf nicht außer acht gelassen werden, daß diese Maßnahmen die Lebergefäße nicht nur direkt beeinflussen, sondern auch indirekt, indem sie durch Wirkungen auf das ganze Gefäßgebiet das Blutangebot an die Leber oder die Abflußmöglichkeit aus ihr variieren.

Veränderung des Blutzuflusses zur Leber durch sympathikuserregende Maßnahmen. Die regelmäßigste Folge derartiger Eingriffe ist der arterielle Blutdruckanstieg. Derselbe kann jedoch vollständig aus-

bleiben, wenn große Gefäßbezirke von Adrenalin freibleiben (Schmid 5, am Hund), oder erst nach vorübergehender Senkung auftreten (Neubauer 9, am Kaninchen durch Adrenalin intravenös). Die die Arteria hepatica passierende Blutmenge ist nach Adrenalin intravenös infolge des Blutdruckanstieges eine Zeitlang vergrößert, nimmt jedoch ab, wenn bei genügender Dosierung das Adrenalin diese Arterie zur Verengerung bringt (Burton-Opitz 7). Die Darmgefäße kontrahieren sich zugleich mit dem allgemeinen Blutdruckanstieg, lassen aber nach Überschreitung des Druckmaximums wieder mehr Blut durch (Clark 27, Michael 36), was zu sekundärem, länger als die Hypertonie dauerndem Anschwellen der Leber und Pfortaderdruckanstieg führen kann (Edmunds 13). Trotz hohem Blutdruck kann die die Darmgefäße passierende Blutmenge von vornherein vergrößert sein, wenn, wie Schmid (5) glaubt, diese Gefäße von der Adrenalinwirkung relativ verschont bleiben. Stromvolumen und Druck sind dann in der Pfortader hoch. Während der Konstriktion der Darmarterien kontrahiert sich die Milz und treibt das in ihr befindliche Reserveblut in die Pfortader, deren Druck ansteigt (Schäfer u. Moore 3, nach Nebennierenrindensubstanz; Burton-Opitz 6, mit Splanchnikusreizung). Der Pfortaderdruck wird nach den experimentellen Eingriffen gewöhnlich erhöht, das Pfortaderstromvolumen vermindert gefunden. Nach Injektion von Adrenalin direkt in die Pfortader beobachtet Schmid (5), daß die genannten Effekte die Wirkung auf den arteriellen Blutdruck und auf den Druck in der Vena cava überdauern und deshalb auf einer Kontraktion im Pfortadergebiet beruhen müßten. Burton-Opitz (7) hält die Beeinträchtigung des Pfortaderstromvolumens nach Adrenalin intraportal für auffällig gering im Hinblick auf die starke Pfortaderdruckerhöhung. Sobald bei genügend großer Adrenalindosierung der arterielle Blutdruck stärker ansteigt, vergrößert sich das Stromvolumen in der Pfortader unter weiterer Erhöhung des Druckes in ihr. Daraus erhellt, wie sehr das Blutangebot via Splanchnikusgefäße an die Pfortader mitbestimmend für das experimentelle Resultat ist. Aus der Tatsache jedoch, daß Druckerhöhung und Durchflußverminderung in der Pfortader länger anhalten als der Effekt auf den arteriellen Blutdruck, schließt Burton-Opitz auf eine (allerdings spärliche) Versorgung der Pfortader mit Vasomotoren. Bainbridge u. Trevan (14) erklären die Drucksteigerung in der Pfortader, welche sie nach Adrenalin intravenös oder intraportal erhalten, mit einer Schwellung der Leberzellen, welche die Kapillaren zusammendrücken. Nach Adrenalininjektion in eine Körpervene finden Mautner u. Pick (15, 17) Absperrung des Zuflusses und Leberverkleinerung bei Verengerung der Lebergefäße, auch der Pfortader (Hund und Katze). Schmid (5) bekommt nach Adrenalin intravenös am Hund Abnahme des Pfortaderdurchstromes und nach kurzem Absinken Ansteigen des Pfortaderdruckes, d. h. auf Verengerung der Splanchnikusgefäße folgt eine Erhöhung des Widerstandes im Pfortadergebiet. Edmunds (13) hält den Pfortaderdruckanstieg zu einer Zeit, wo der Cavadruck und das Lebervolumen zunehmen, und die erschlaffenden, durch den Splanchnikus versorgten Arteriolen eine zunehmende Blutmenge der Leber anbieten, nicht für ausreichend, um eine Pfortaderkontraktion zu beweisen. In neueren Versuchen findet Michael (36) nach Adrenalin intraportal deutlichen Pfortaderdruckanstieg nur, wenn er die Leberarterie intakt läßt. Adrenalin intravenös bei abgeklemmter Arteria

mesenterica (auch bei bis auf die Leber entfernten Abdominalorganen) bringt den Druck in der Pfortader gleichwohl deutlich zum Ansteigen, wenn die Leberarterie freigelassen wird. Die Leberarterie überträgt demnach durch Anastomosen mit der Pfortader (internal hepatic radicles) ihren Druck bis zu einem bestimmten Grade auf die Vena portae. Dieses Gefäß hat nach dem Autor aber doch die Fähigkeit der Kontraktilität, da intravenös appliziertes Adrenalin nach Beginn des arteriellen Blutdruckanstieges die Leber zur Verkleinerung bringt. In Splanchnikusreizversuchen beobachten Mall (1) sowie Bayliss u. Starling (2) Pfortaderdruckerhöhung, Schmid (5) nach kurzer Zeit Abnahme des Pfortaderdurchflusses und Drucksteigerung; die Autoren schließen daraus auf aktive Kontraktion der Pfortader. Burton-Opitz (7) findet in Splanchnikusreizversuchen zunächst Steigerung des Pfortaderdruckes und des Pfortaderdurchstromes, dann Abfallen beider (gedrosselte Blutzufuhr durch die Darmgefäße). Splanchnikusreizung bewirkt in Edmunds (13) Versuchen am Hund bei abgebundener Leberarterie zugleich Ansteigen des Arteriendruckes, des Lebervolumens und des Pfortaderdruckes bei nur unwesentlich erhöhtem Druck in der Cava. Er zieht daraus den Schluß, daß die Vasokonstriktion in der Leber am stärksten die abführenden Venen trifft, was den anatomischen Befunden stärkerer Muskulatur (und wohl auch stärkerer Vasomotorenversorgung) entsprechen würde.

Verhalten des Lebervolumens. Abflußverhältnisse aus der Leber. François-Franck u. Hallion (4) schließen auf Vasokonstriktion in der Pfortader, weil sie nach Splanchnikusreizung Leberschrumpfung und Druckanstieg in der Pfortader finden. Mautner u. Pick beobachten nach Adrenalin intravenös Leberverkleinerung und nehmen einen Krampf sämtlicher Lebergefäße (15), auch der Pfortader (17), an. Nach den Bestimmungen mit der Thermostromuhr von Grab, Janssen, Rein (29) entläßt die Leber nach Adrenalin intravenös während des arteriellen Blutdruckanstieges mehr Blut als sie zugeführt bekommt. Wenn der Blutdruck fällt, tritt das Gegenteil ein. Edmunds (13) erhält annähernd regelmäßig nur am Hunde mit intakter Leberarterie nach intravenöser Injektion einer kleinen Adrenalinmenge Leberschrumpfung. An der Katze und am Hund mit unterbundener Arterie sieht er Volumenanstieg der Leber, beruhend auf gestörtem Abfluß in die Cava. Das Blut staut sich in diesem Stadium vor dem Herzen und treibt den Cavadruck in die Höhe. Ebenfalls auf beginnende Herzschwäche bei aufgefülltem Venensystem führt Mautner (17) die oft von anderen Autoren nach Adrenalin beobachtete Leberschwellung zurück, welche nach ihm erst sekundär nach der aktiven Schrumpfung eintritt. Eine Anzahl Autoren hat den Druck in der Vena cava inf. nach Splanchnikusreizung und Adrenalinapplikation manometrisch gemessen und eine im Verhältnis zum Pfortaderdruck nur bescheidene Erhebung konstatiert, so daß dadurch die Steigerung des letzteren nicht erklärt wird (Bayliss u. Starling 2, Schmid 5, Bainbridge u. Trevan 14, Clark 26). Bei Splanchnikusreizung bleibt ein Druckanstieg in der Cava nur angedeutet; trotzdem schwillt die Leber an und der Pfortaderdruck steigt. Edmunds (13) schließt daraus auf die schon erwähnte Kontraktion aller Lebergefäße mit Bevorzugung der Venae hepaticae. Macleod u. Pearce (12) finden nach intraportaler Adrenalininjektion eine starke Abnahme des Ausflusses aus der Leber, also Kontraktion der Pfortaderäste. Mit Plexusreizung

tritt bei abgebundener Arterie keine Abnahme des Pfortaderdurchflusses auf, weil die Vasomotoren der Pfortader schwach sind. Bei intakter Arterie sinkt nach vorübergehender Ausflußzunahme (Ausquetschen der Leber durch Gefäßkonstriktion) unter Erhöhung des Pfortaderdruckes der Ausfluß ungefähr zur Norm infolge passiver Erweiterung der Pfortaderzweige, welche wegen der Schwäche ihrer Konstriktoren bei sinkendem arteriellem Turgor in der Glissonschen Kapsel zustande kommt.

Untersuchungen an der isolierten Leber.

Untersuchungen an der isolierten Leber sind denen am Ganztier deshalb überlegen, weil bei dieser Methode die hämodynamischen Verhältnisse übersichtlicher sind. Vom Physiologischen abweichende Verhältnisse können dabei aber mitspielen. Der isotonischen Salzlösung fehlt der Eiweißquellungsdruck, der Wasseraustausch zwischen Gewebe und Durchströmungsflüssigkeit ist verändert. Mit der Salzlösung wird ungenügend Sauerstoff zugeführt. Zusatz oder Durchströmung mit defibriniertem Blut führt wegen der Anwesenheit der „Spätgifte" zu Vasokonstriktion (Freund 19, Rothlin 18, Zipf u. Wagenfeld 31, Haake 32). Die der Innervation beraubte Leber braucht nicht gleich zu reagieren wie die intakte. Nervendurchschneidungen scheinen den Tonuszustand der Lebergefäße zu beeinflussen (Bayliss u. Starling 2, Burton-Opitz 7, Grab, Janssen u. Rein 29).

Die bei den Versuchen verwendeten Lebern stammen von den üblichen Versuchstieren. Adrenalin in Konzentrationen von 1:10000000 bis 1:100000 verursacht immer eine Verringerung der Durchstrommenge, eine Erhöhung des Pfortaderdruckes und eine Verkleinerung des Lebervolumens. Alle Autoren halten eine Kontraktilität der Pfortader für erwiesen (Edmunds 13), Hund, Katze, relativ schwache Kontraktilität; Mautner u. Pick (15, 16), Carnivorenleber, Beteiligung des ganzen Gefäßgebietes; Lampe (21), Katze, Kontraktion der Pfortaderpräkapillaren; Baer u. Rößler (23), Hund; Lampe u. Méhes (22), Hund, Katze und Kaninchen, bei letzterem schwächere Kontraktilität; Clark (26), Katze; Dale (28, 35), Hund. Nach Mautner u. Pick (16) ist die Herbivorenleber gegenüber Adrenalin beinahe unempfindlich, die Kaninchenleber reagiert sogar manchmal mit Ausflußbeschleunigung (als Kapillarerweiterung gedeutet). Mautner u. Pick (16) haben zuerst gefunden, daß eine durch Histamin oder Eiweißabbauprodukte gesetzte Lebersperre durch Adrenalin aufgehoben werden kann. Sie heben hervor, daß der Vagus die Lebersperre schließt, der Sympathikus sie öffnet. Dale (28), Bauer, Dale, Poulsson u. Richards (35) bestätigen an der durch Arteria hepatica und Vena portae durchströmten isolierten Hundeleber die Histaminsperre und ihre Lösung durch Adrenalin oder Sympathikusreizung. Auch die Leberschwellung, welche während der Durchströmung mit defibriniertem, arteigenem Blut eintritt, läßt sich dadurch rückgängig machen. Die Autoren verlegen die Lebersperre in die größeren Lebervenen.

Im großen und ganzen geht aus den früheren Untersuchungen über die Wirkung sympathikuserregender Eingriffe (Splanchnikusreizung, Adrenalin intravenös und intraportal) auf die Lebergefäße folgendes hervor:

Das Lebervolumen scheint abzunehmen.

Es sind relativ schwache Vasokonstriktoren der Pfortader vorhanden, welche auf Sympathikusreiz ansprechen. Die Kontraktion ist eine relativ lange anhaltende.

Es wird auch behauptet, sämtliche Gefäßgebiete der Leber verengerten sich gleichmäßig, oder die Vv. hepaticae vorzugsweise. Die Arteria hepatica kontrahiert sich regelmäßig.

Histaminartig wirkende Substanzen (auch defibriniertes Blut) verengern die Lebervenen. Der Sympathikus (auch Adrenalin) öffnet diese Lebersperre.

Durchströmungsversuche an der zentral innervierten und nicht innervierten Hundeleber.

Die von Staub (33) beschriebene Methodik gestattet, die Leber unter möglichst physiologischen Verhältnissen isoliert zu durchströmen, ohne daß sie ihrer Innervation verlustig geht. Der obere, das Zentralnervensystem enthaltende Tierrest überlebt unter günstigen Bedingungen verschieden lange Zeit bei spontaner Atmung. Die Durchströmung erfolgt bei Körpertemperatur durch A. hepatica und V. portae unter Drucken, die ein bestimmtes Maximum nicht überschreiten können. Gemessen werden die Drucke in V. portae und A. hepatica und die gesamte aus der Leber ausfließende Blutmenge mit dem von Staub angegebenen Durchstrommesser. Über die Schwankungen des Lebervolumens sind im folgenden nur wenige qualitative Beobachtungen angegeben. Als Durchströmungsflüssigkeit dient in der ersten Versuchsreihe Rindervollblut, welches zur Verhinderung der Gerinnung mit 0,4‰ Liquoid „Roche“ versetzt ist[1]. Das Blut wird dann im Verhältnis 3 : 1 mit Fleischscher Lösung verdünnt. Das aus der Leber (V. cava inf.) unter einem negativen Druck ausgetretene Blut wird zwecks Arterialisierung in die künstliche Lunge und ins Reservoir zurückgeführt. Arterie und Pfortader erhalten arterielles Blut. Das Adrenalin oder andere zu untersuchende Substanzen werden in die Schlauchleitung direkt vor der Einmündung in die Leber injiziert.

Die zahlenmäßigen Versuchsresultate sind in Form von Kurven reproduziert. Die dick ausgezogenen Linien bedeuten den Durchstrom, genauer den Gesamtausfluß aus der Leber. Die dünnen Linien geben den Druck in der Pfortader oder Leberarterie an. Die Ordinate trägt also die Werte für Durchstrom in Kubikzentimeter pro Minute, für die Drucke in Pfortader und Leberarterie in Zentimeter Wasser. Auf

[1] Liquoid ist polyanetholsulfosaures Natrium (Demole u. Reinert 34).

der Abszisse bedeutet 6,5 mm = 10 Minuten. Das Lebervolumen betreffende Beobachtungen sind ebenfalls angegeben. I. p. bedeutet Injektion in die Pfortader. Das Ausflußvolumen ist die Summe der durch Arterie und V. portae einfließenden Blutmenge. Es wird modifiziert durch Wechsel im Blutgehalte der Leber (Stauung oder Auspressung). Jedoch gestattet das Verhalten der Blutdrucke einen Rückschluß darauf, ob im Gebiet der Pfortader oder der Arterie oder beider Widerstände auftreten oder verschwinden. In der ersten Reihe werden zwei Versuche am überlebenden Tier, vier Versuche am toten Tier aufgeführt. In der weiter unten mitzuteilenden zweiten Versuchsreihe handelt es sich um drei bereits abgestorbene Tiere. Die Wägung der Lebern erfolgte erst nach Beendigung der Versuche in ödematösem Zustand. Die Gewichte liegen also etwas zu hoch.

Versuch Nr. 1. ♀, Hund von 19 kg Körpergewicht. Lebergewicht 650 g.

Narkose mit Chloralose. Die Kurve beginnt 2 Stunden nach Beginn der Durchströmung und $^1/_4$ Stunde nach dem Tod des oberen Tierrestes. Von Anfang an besteht Leberschwellung und schlechte Durchblutung bei hohem Venen- und Arteriendruck (38 cm bzw. 150 cm Wasser).

Versuch Nr. 2. ♂, Hund von 22 kg Körpergewicht. Lebergewicht 750 g.

Narkose mit Chloralose und Pernocton. Die Kurve beginnt 3 Stunden nach Beginn des Versuches und 1 Stunde nach dem Tod des Tieres. Durchfluß immer gut. Etwas Leberschwellung. Vor dem letzten Stück der Kurve wird der Venendruck artifiziell etwas erhöht.

Versuch Nr. 3. ♂, Hund von 17 kg Körpergewicht. Lebergewicht 650 g.

Chloralosenarkose. Versuch $^3/_4$ Stunden nach Beginn der Durchströmung, $^1/_4$ Stunde nach dem Tod des Tieres. Durchfluß mäßig, hoher Arteriendruck.

Versuch Nr. 4. ♀, Hund von 21 kg Körpergewicht. Lebergewicht 740 g.

Kurve beginnt 1 Stunde nach Beginn der Durchströmung und dem Tod des Tieres. Durchstrom mäßig. Zweiter Teil der Kurve nach $1^1/_2$ Stunden Intervall.

Versuch Nr. 5. ♂, Hund von 20 kg Körpergewicht.

Narkose mit Pernocton und Chloralose. Anfangs guter, später mäßiger Durchstrom. Das obere Tier lebt bis zum Schluß. Kurve 2 Stunden nach Beginn des Versuches. Zweiter Teil der Kurve nach einer Pause von $1^1/_2$ Stunden.

Versuch Nr. 6. ♂, Hund von 17 kg Körpergewicht. Lebergewicht 695 g.

Kurve beginnt $3^1/_4$ Stunden nach Beginn der Durchströmung, Das Tier überlebt bis ans Ende des Versuches. Zuerst großes Stromvolumen (350 ccm pro Minute).

Besprechung der Versuchsergebnisse.

Als regelmäßige, den Erwartungen entsprechende Erscheinung, läßt sich ein arterieller Druckanstieg (Versuche 4 und 5) und eine Abnahme des Durchflusses (Versuche 2, 4 und 5) nach intraarterieller Adrenalingabe feststellen. Wird das Adrenalin in die Pfortader injiziert, so ist

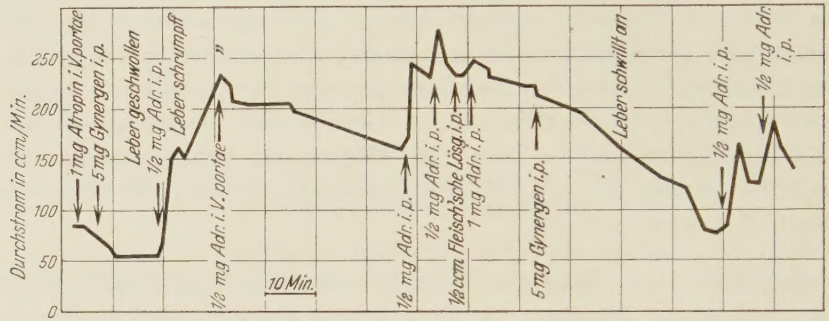

Abb. 1. Versuch Nr. 1.

der Effekt verschieden. In Versuch 1 sieht man, nachdem 12 Minuten vorher Gynergen gegeben worden ist, eine erhebliche Zunahme der ausfließenden Blutmenge, verbunden mit einer Volumabnahme der Leber. Diese Schrumpfung ist wohl als Blutabgabe zu werten, jedoch ist das

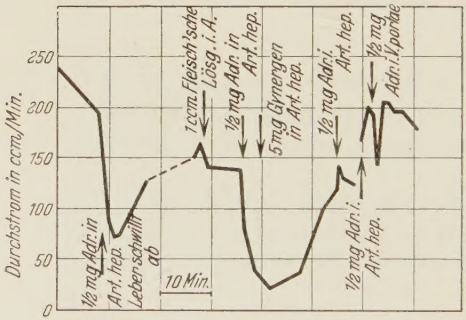

Abb. 2. Versuch Nr. 2.

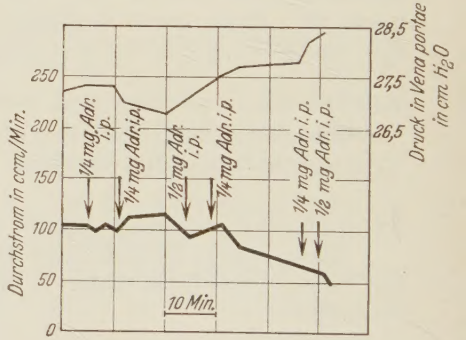

Abb. 3. Versuch Nr. 3.

Plus an ausströmendem Blut so groß, daß gegenüber vorher mehr Flüssigkeit die Leber passiert haben muß. Die Ursache kann nur ein verminderter Widerstand irgendwo in der Leber sein. Daß dies der Fall ist, beweist der abnehmende Verlauf des Pfortaderdruckes (Versuche 3, 5 und 6, s. auch Versuch 9). In anderen oder den gleichen Versuchen läßt sich aber auch das Gegenteil beobachten: Abnahme des Ausflusses zugleich mit einem Ansteigen des Pfortaderdruckes (Versuche 3 und 4).

Diese Erscheinungen können nur mit einer Erhöhung des Widerstandes im Verlaufe der Gefäßbahn erklärt werden. Bevor es zum erstgenannten Effekt (verstärkter Ausfluß und Druckverminderung) kommt,

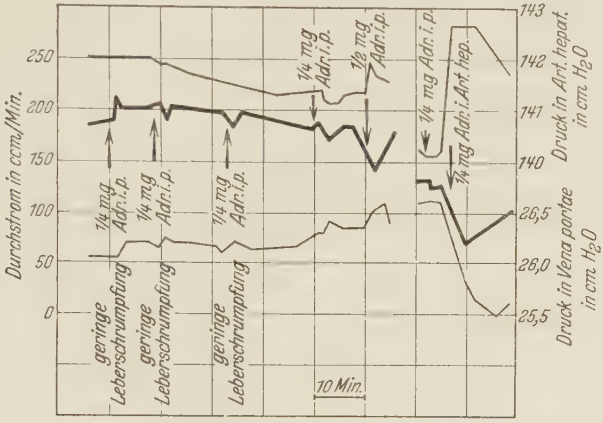

Abb. 4. Versuch Nr. 4.

kann selten eine kurzdauernde Hemmung beobachtet werden (Versuch 6). Umgekehrt zeigen die Versuche 3, 4 und 7 zeitweise vor der definitiven Abnahme einen passageren Ausflußzuwachs. Der letzt-

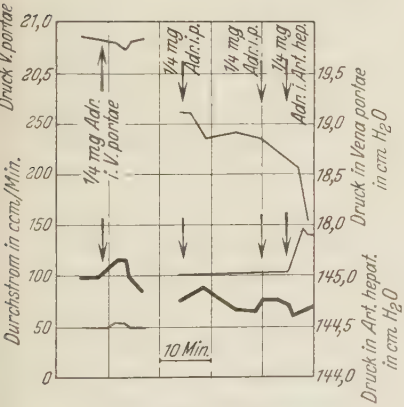

Abb. 5. Versuch Nr. 5.

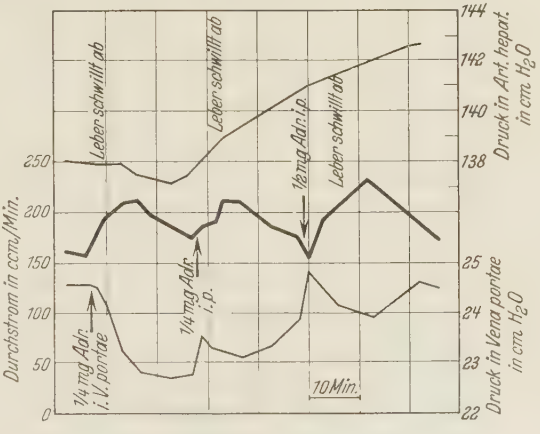

Abb. 6. Versuch Nr. 6.

genannte Effekt, welcher übrigens auch nach intraarterieller Adrenalinverabreichung auftritt (Versuch 2), kann als eine Auspressung der Leber infolge aktiver Gefäßkontraktion aufgefaßt werden. Es besteht jedoch, wie später erwähnt werden soll, noch eine andere Möglichkeit, zumal

da der Druck in der V. portae gerade im Moment der fraglichen Kontraktion meist noch nicht erhöht ist (Versuch 4).

Die Hauptfrage ist: Wie kommt es zur Herabsetzung des Widerstandes in der Leber? Der arterielle Druck nimmt während der Durchflußzunahme durch die Pfortader eher zu. Die kontraktilen Elemente der Arterie sind also vom Adrenalin erreicht worden, trotzdem es in die Pfortader appliziert wurde (Versuche 4 und 5). Also besteht die erste Möglichkeit einer Dilatation der Pfortaderäste unter Adrenalin. Zunächst kommt eine passive Dilatation in Frage. Neben der Durchflußzunahme und dem Absinken des venösen Druckes geht, wie festgestellt wurde, oft ein Anstieg des arteriellen Blutdruckes einher. Daß jedoch die arterielle Vasokonstriktion nicht schuld sein kann an einer passiven Dilatation der Pfortaderäste, geht aus den Versuchen 5 und 6 hervor, in denen der arterielle Blutdruck während der Zunahme des portalen Durchflusses abnimmt. Gegen die Vermutung, daß das Adrenalin die Quellung des Lebergewebes verringere und so die Gefäßlumina weniger komprimiere, spricht der folgende Versuch. Von vier, etwa 0.5 g schweren Stückchen einer geschwollenen Hundeleber wurden zwei für 11 Stunden bei einer Temperatur von etwa 8° in Ringerlösung mit Zusatz von gewaschenen Rinderblutkörperchen gelegt, zwei in dieselbe Flüssigkeit mit einem Adrenalingehalt von 1 : 40000. Alle vier Stückchen hatten an Gewicht zugenommen, die ersten um 3.2 und 2.5%, die zweiten um 0.2 und 2.6%. Um die Frage einer primären aktiven Dilatation der Pfortader zu klären, wurden Pfortadern (Haupt- und Nebenäste) von Rindern und Katzen nach der Gefäßstreifenmethode untersucht. Nie konnte eine Dilatation nach Adrenalinzusatz beobachtet werden, wohl aber eine Kontraktion, wenn die Präparate überhaupt reagierten. Am Schlusse dieser Arbeit finden sich weitere Ergebnisse dieser Untersuchungen.

In der Literatur werden viele Möglichkeiten geltend gemacht, welche für eine Umkehrwirkung des Adrenalins auch an der Pfortader mit mehr oder weniger Wahrscheinlichkeit verantwortlich gemacht werden könnten. Von Cannon u. Lyman (10) wird der Tonuslage des Gefäßes (Arterie) eine Bedeutung bei ihrer Reaktion auf Adrenalin zugeschrieben. Bei den hier beschriebenen Versuchen wurde jedoch Dilatation auch bei niederer Tonuslage (Versuch 5) und Kontraktion bei hohem Tonus (Versuch 4) beobachtet. Nach Ogawa (8) sprechen die Vasodilatatoren eher auf kleine, die Konstriktoren auf größere Dosen an. Bei den vorliegenden Versuchen wurden ziemlich hohe Dosen verwendet. Das Adrenalin hat aber möglicherweise die Leber so rasch passiert, daß

nur eine kurze Einwirkungszeit vorlag, die nun im Sinne Ogawas eine Dilatation der Pfortader verursachte. Der Azidität-grad der Durchströmungsflüssigkeit kann den Ausschlag des Adrenalineffektes entscheidend beeinflussen. Snyder u. Martin (20) sahen an der Schildkrötenleber bei einem p_H von 7.8 mit Adrenalin eine Verminderung des Durchflusses durch die Pfortader, bei p_H 6,8 eine Vermehrung des Stromvolumens. Die Pufferung änderte sich in den vorliegenden Versuchen wohl etwas im Laufe von Stunden. Die Alkalireserve sank beispielsweise von 0,415 auf 0,310 während über 3 Stunden. Dabei haben jedoch keine wesentlichen Verschiebungen in der H-Ionenkonzentration stattfinden können. Übrigens wurden ja am gleichen Versuchsobjekt bald nacheinander Dilatation und Kontraktion festgestellt (Versuch 3). Beobachtungen von Macdonald u. Schlapp (24), Vincent u. Curtis (25), lassen daran denken, daß es infolge Anwendung von Narkoticis zu einer Dilatation der Pfortader nach Adrenalinapplikation kommen kann. Eine Wirkungsumkehr würde jedoch nur in Frage kommen, wenn eine zentrale Schädigung der Pfortaderinnervation durch das Narkoticum dafür verantwortlich wäre. Denn die Leber ist wohl nach langer Durchströmung frei von der Wirkung des Schlafmittels[1].

Die Vorstellung von der bivalenten Adrenalinwirkung läßt noch andere Vermutungen aufkommen. Die Vasokonstriktoren könnten durch mit der Versuchsmethodik zusammenhängende Einwirkungen geschwächt worden sein, wodurch die Dilatatoren die Oberhand bekämen, ähnlich wie bei den Ergotoxinversuchen Dales (11). (Dieses Gift haben wir übrigens in den Versuchen 1, 2 und 8 in Form des Gynergens auch angewendet.) Allerdings ist dann die Tatsache merkwürdig, daß diese Schädigungen nicht regelmäßig eingetreten sind. In Betracht kommen: Vasokonstriktorenlähmung durch das artfremde Blut, ferner durch das als gefäßschädigend bekannte Liquoid, dann Beeinträchtigung durch „Frühgifte", welche in der Apparatur (z. B. in den Pumpenventilen) dauernd aus zerquetschten Thrombocyten entstehen können (Freund 19, Haake 32).

Weitere Versuche an der isoliert durchströmten Hundeleber.

Durch Abänderungen in der Methodik wurde versucht, eine Anzahl der oben besprochenen Mängel auszuschalten. Wegen der Gefahr eines Shocks durch artfremdes Eiweiß oder Gerinnungsgifte kam statt Rinderblut eine Suspension von zweimal gewaschenen Rindererythrocyten in

[1] Eine ausführliche Literaturzusammenstellung über Inversion der Adrenalinwirkung findet sich bei Teh-Jun Yen: Tohoku J. exper. Med. 14, Nr 5, 415 (1930).

Ringerscher Lösung zur Verwendung. Dadurch wurde auch die Liquoidschädigung ausgeschaltet. Ein Zusatz von Gummiarabikum zu der Flüssigkeit diente zur Erhöhung der Viskosität (im Versuch 7: 7%, in den Versuchen 8 und 9: 3%). Geringe Reste von artfremdem Serum und Gerinnungsgiften sind naturgemäß auch in dieser Flüssigkeit noch vorhanden.

Versuch Nr. 7. ♂, Hund von 33½ kg Körpergewicht.

Pernoctonnarkose. Durchströmungsflüssigkeit 7%ige Gummiarabikum-Ringerlösung mit gewaschenen Blutkörperchen von 4 l Ochsenblut ad 4 l. Die Kurve beginnt ¾ Stunden nach Versuchsbeginn. Hund tot seit ¾ Stunden. Durchstrom anfänglich gut. Langsam zunehmende Leberschwellung.

Versuch Nr. 8. ♂, Hund von 23 kg Körpergewicht. Lebergewicht 815 g.

Narkose mit Pernocton. Durchströmungsflüssigkeit: 3%ige Gummiarabikum-Ringerlösung, Blutkörperchen von 4½ l Blut ad 5 l. Durchstrom anfangs gut, Leber von normaler Konsistenz. Mit dem Tod des Tieres Durchflußabnahme und Leberschwellung. Zweiter Teil der Kurve nach ½ Stunde Intervall.

Versuch Nr. 9. ♀, Hund von 18 kg Körpergewicht. Lebergewicht 615 g.

Pernoctonnarkose. Durchströmungsflüssigkeit: wie Versuch 8. Anfangs Leber von normalem Aussehen, guter Durchstrom, der jedoch zur Zeit des Todes abnimmt. Die Arterienkanüle scheint etwas ungünstig gelegen zu sein, da der Druck nach Lageveränderung in der 29. Minute abfällt. Die Leber schwillt mit dem Tode des Tieres an. Zweite Hälfte der Kurve nach ½ Stunde Intervall.

Besprechung der Ergebnisse der Versuche 7—9.

Im Versuch 7 ist tatsächlich nur eine konstringierende Wirkung des Adrenalins auf die Pfortader zu sehen, welche 1. bei einer kleineren Dosis auftritt und 2. an Ausmaß die Ausflußhemmung in früheren Versuchen übertrifft. In Versuch 8, in welchem durch die Pfortader wegen Gefäßkrampfes fast kein Tropfen mehr durchfließt, löst Gynergen denselben. Auch eine kleine Adrenalindosis bringt eine kurze Vermehrung des Durchflusses. Die nächste Dosis wird aber mit Konstriktion beantwortet. Versuch 9 zeigt nach Adrenalin intraportal eine geringe Widerstandsverminderung in der Pfortader und eine entsprechende Kontraktion der Arterie. Auffälligerweise bringt die intraarterielle Applikation einer kleinen Adrenalindosis die arteriellen Gefäße zur Kontraktion, fördert jedoch den Durchfluß via Pfortader. Diese Beobachtung zusammen mit früheren, welche das Verhalten des Lebervolumens betreffen, scheint für die Lokalisation des Angriffspunktes von Bedeutung zu sein. Es fiel

mehrmals auf, daß nach intraportaler Adrenalininjektion zugleich mit der Ausflußzunahme und der Verminderung des Portaldruckes die Leberschwellung zurückging (Versuche 1 und 6). Dies ist nur so zu verstehen, daß die Leber vorher zurückgehaltenes Blut abgab. Es liegt nahe, einen Sperrmechanismus im abführenden Teil des Lebergefäßsystems im Sinne Mautner u. Picks (16, 17) anzunehmen, welcher durch Adrenalin gelöst wurde. Bauer, Dale, Poulsson u. Richards (35) beobachteten an ihren durch A. hepatica und V. portae mit defibriniertem Hundeblut durchströmten Hundelebern ein starkes Anschwellen derselben. Splanchnikusreizung oder Adrenalin (in A. hepatica oder Pfortader gebracht) verengerten diese Gefäße, brachten aber die Leber unter Zunahme des Ausflusses zum Abschwellen. Die Autoren fassen dies ebenfalls als Lösung einer Lebersperre auf.

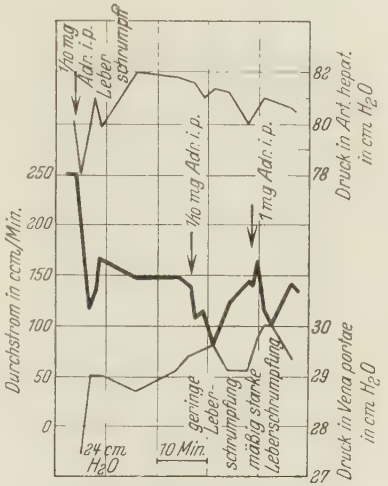

Abb. 7. Versuch Nr. 7.

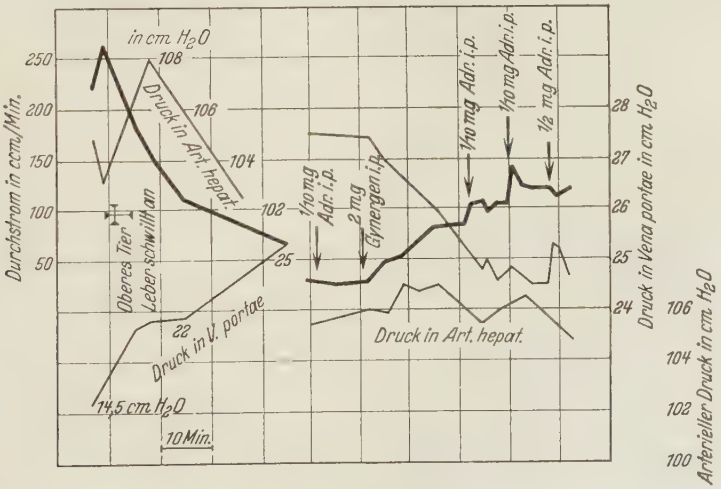

Abb. 8. Versuch Nr. 8.

Die Lebersperre, welche bei den vorliegenden Versuchen auftritt, kann als eine shockartige Reaktion auf artfremdes Blut, wie es in

den ersten Versuchen verwendet wurde, angesehen werden. Jedoch schwellen auch die mit gewaschenen Blutkörperchen durchströmten Lebern der zweiten Versuchsreihe an, aber erst nach dem Tod des Tieres. Bei den Durchströmungsversuchen 8 und 9 wurde speziell auf das Verhalten der Leber während des Todes geachtet. Aus den Kurven geht hervor, daß während des Absterbens (somit auch bei der Isolierung eines Organes, s. Lampe 21) tiefgreifende nervöse Störungen von shockartigem Charakter auftreten: die Leber beginnt zu schwellen, und der Pfortaderdruck steigt an. Der arterielle Druck zeigt unregelmäßige

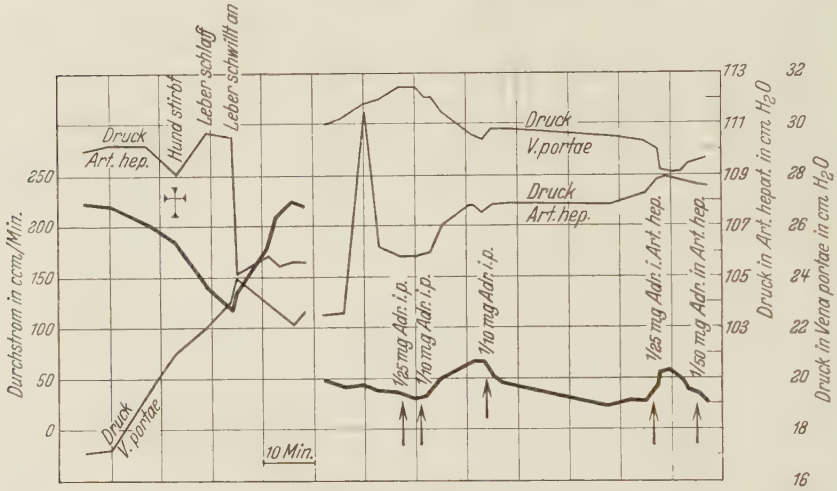

Abb. 9. Versuch Nr. 9.

Schwankungen. Die beobachtete Leberschwellung ist demnach als eine Lebersperre einerseits infolge eines Shockes, andererseits durch nervöse Einflüsse (Tonuszunahme der Lebervenen) zu werten. Dieser Gefäßkrampf kann durch Adrenalin aufgehoben werden. Neben dem genannten Adrenalineffekt kann die gewöhnliche konstriktorische Wirkung auf Arterie und Pfortader einhergehen. Eine mögliche Dilatation der Pfortader durch Adrenalin kann bei den vorliegenden Versuchen nicht als wesentlich in Betracht kommen.

Nach dem Abklingen der akuten Shockwirkung auf die Leber kann kein Unterschied in ihrer Reaktion auf Adrenalin bei lebendem oder totem Tierrest konstatiert werden.

Zur Ergänzung sei noch angeführt, daß nach intraportaler Injektion von 0,1 g Pilokarpin mehrmals Durchflußabnahme, nach 0,1 g Atropin dagegen Zunahme desselben gefunden wurde.

Untersuchung von Pfortaderstreifen.

Es wurden Querstreifen von der V. portae des Rindes und der Katze gewonnen, und zwar vom Hauptstamm oder von Nebenästen. Die Entnahme erfolgte möglichst bald ($^1/_2$ bis einige Stunden) nach dem Tode. Anschließend daran gelangten die Gefäße zur Untersuchung, wobei die Vorschriften von Rothlin (18) Beachtung fanden. Je nach Größe des Gefäßes betrugen die Belastungen $^1/_2$—10 g. Das Adrenalin wurde mit einer Pipette zur Nährlösung zugegeben, wo es durch die aufsteigenden Sauerstoffperlen vermischt wurde. Die Rindergefäße reagierten besser als die Katzengefäße, zum Teil wohl wegen der Größenunterschiede. An guten Präparaten bewirkte eine Konzentration von etwa 1 : 50000000 eine kräftige Kontraktion. Die Möglichkeit ist zuzugeben, daß beim Zusatz des Adrenalins vor der gänzlichen Durchmischung höhere als die gewollten Konzentrationen das Gefäß berührten. An der Katzenpfortader bewirkte eine Konzentration von 1 : 1 Million nur eine angedeutete Kontraktion. Dilatation wurde nie beobachtet.

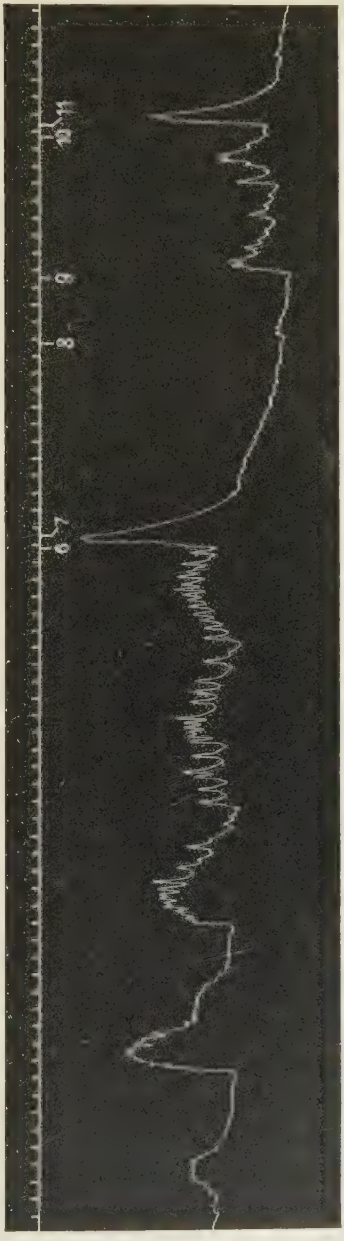

Abb. 10.

Edmunds (13) berichtet über Versuche an isolierten Pfortaderpräparaten, in denen er unter Adrenalineinwirkung eine Kontraktion der Gefäße beobachtete.

Abb. 10 zeigt Spontankontraktionen einer Rinderpfortader. Zeitmarkierung = 3 Minuten, Hebelübertragung 8,3 : 1,3 cm, also etwa 6,4-fache Vergrößerung. Präparat: Großes Stück vom Hauptstamm der Vena

portae von 4 cm Länge. Belastung 8 g. Über 3 Stunden lang passiert weiter nichts, als daß das Gefäß sich immer weiter ausdehnt (um etwa 60% seiner ursprünglichen Länge). Nach etwa $1^3/_4$ Stunden wird etwas Glukose zur Ringerlösung zugesetzt, nach 3 Stunden wird die Ringerlösung durch mit Liquoid (4‰) ungerinnbar gemachtes Rinderblut ersetzt. In diesem Moment beginnt eine erste Spontankontraktion. Die Glukose und das Blut sind jedoch nicht wesentlich, da auch ohne jeden Zusatz Spontankontraktionen auftreten können. Die Kurve beginnt 4 Stunden 20 Minuten nach Versuchsanfang. Sie zeigt Spontankontraktionen in einem langsamen (20—30 Minuten) und einem rascheren (1—3 Minuten) Rhythmus. Bei Marke 6 wird 0,1 ccm Adrenalin 1:100000 zur Nährlösung (50 ccm) zugesetzt (= 1 : 50000000) und diese bei Marke 7 durch frisches Liquoidblut ersetzt. Die auftretende Kontraktion beträgt etwa 8% der Länge des nicht dilatierten Gefäßes. Bei Marke 9 beginnen nach einer Pause von etwa 35 Minuten neue Spontankontraktionen. Während dieser Ruhepause reagieren die Gefäße auf gleiche oder höhere Adrenalindosen nicht oder nur schwach. Bei Marke 10 wird wieder 0,1 ccm Adrenalin 1 : 100000 zugesetzt, worauf das Gefäß sich wieder kontrahiert. Bei Marke 11 Flüssigkeitswechsel.

Öfters konnte die Beobachtung gemacht werden, daß Rinderpfortadern, welche zuerst in Ringerlösung eingespannt waren, durch Zusatz von arteigenem Liquoidvollblut (in etwas schwächerem Grade auch durch gewaschene rote Blutkörperchen) nach einer Latenzzeit von 10—30 Minuten zur raschen Dilatation gebracht wurden. Die Ansprechbarkeit dieser Gefäße auf Adrenalin fehlt jedoch meistens.

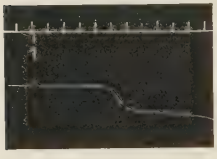

Abb. 11.

Abb. 11 zeigt eine solche Dilatation. Präparat: Querschnitt eines Pfortadernebenastes von 10 mm Länge. Belastung etwa 2 g. Hebelübertragung 4 : 1. Bei Marke 1 Ersatz der Ringerlösung durch Liquoidblut. 12 Minuten später erfolgt Dilatation um etwa 10% der ursprünglichen Länge. Vermutlich ist diese Dilatation auf irgendwelche Serumbestandteile zurückzuführen.

Zusammenfassung.

1. Nach der Methode von Staub wurden Hundelebern in situ durch A. hepatica und V. portae teils mit liquoidhaltigem Rindervollblut, teils mit gewaschenen Rinderblutkörperchen in Gummiarabikum-Ringerlösung durchströmt. Gemessen wurden die Drucke in der Leberarterie und in der Pfortader, sowie das Ausflußvolumen. Die Schwankungen des Leber-

volumens wurden beobachtet. Nach intraarterieller und intraportaler Adrenalininjektion wurden diese Werte verfolgt.

2. Nach intraarterieller Adrenalininjektion wurde Abnahme des Ausflusses und Anstieg des Arteriendruckes beobachtet. Es konnte auch Widerstandsverminderung in der Pfortader unter Vermehrung des Ausflusses festgestellt werden.

Nach intraportaler Injektion wurden zwei verschiedene Wirkungen gesehen: entweder nahm der Pfortaderdruck zu und der Ausfluß sank, oder der Pfortaderdruck nahm ab und der Ausfluß stieg, während die Leber schrumpfte.

3. Die Abnahme des Durchstromes bei intraarterieller wie intraportaler Adrenalininjektion ist auf Kontraktionswirkung zurückzuführen, da der Druck in dem entsprechenden Gefäße anstieg. Die Ausflußzunahme nach intraportaler Adrenalininjektion muß als Aufhebung einer Lebersperre aufgefaßt werden, da dabei der Pfortaderdruck sank und das Lebervolumen abnahm. Als Ursache der Lebersperre wird teils die toxische Wirkung artfremden Blutes, teils der Ausfall der zentralen Innervation angesehen. Beim Absterben des Tieres nimmt der Tonus der Lebervenen für einige Zeit zu, und die Leber schwillt an. Später nimmt der Durchstrom wieder zu. Eine gelegentliche dilatatorische Wirkung des Adrenalins auf die Pfortader ist nicht mit Sicherheit auszuschließen.

4. In Versuchen an isolierten Pfortaderstreifen des Rindes führt das Präparat rhythmische Spontankontraktionen aus. Auf Zusatz von Blut kann nach einer Latenzzeit Dilatation eintreten. Adrenalin bewirkt an Rinder- und Katzenpfortaderstreifen Kontraktion, nie Dilatation.

Literatur.

1. Mall: Du Bois' Arch. **1891**, 103 (zitiert nach Bayliss u. Starling). — 2. Bayliss u. Starling: J. of Physiol. **16**, 159 (1894). — 3. Schäfer u. Moore: Ebenda **20**, 1 (1896). — 4. François-Franck u. Hallion: Arch. de Physiol. **8**, 5, 934 (1896) (zitiert nach Edmunds). — 5. Schmid: Pflügers Arch. **126**, 165 (1909). — 6. Burton-Opitz: Ebenda **129**, 189 (1909). — 7. Burton-Opitz: Quart. J. exper. Physiol. **4**, 93 (1911); **5**, 189 (1912); **7**, 57 (1913). — 8. Ogawa: Arch. f. exper. Path. **67**, 89 (1911). — 9. Neubauer: Biochem. Z. **43**, 335 (1912) und **52**, 118 (1913). — 10. Cannon u. Lyman: 1913 (zitiert nach Hess: Die Regulierung des Blutkreislaufes. Leipzig 1930, S. 55). — 11. Dale: J. of Physiol. **46**, 291 (1913) (zitiert nach Hess: a. a. O.). — 12. Macleod u. Pearce: Amer. J. Physiol. **35**, 87 (1914). — 13. Edmunds: J. of Pharmacol. **6**, 569 (1915). — 14. Bainbridge u. Trevan: J. of Physiol. **51**, 460 (1917). — 15. Mautner u. Pick: Münch. med. Wschr. **1915**, 1142. — 16. Mautner u. Pick: Biochem. Z. **127**, 72 (1922). — 17. Mautner: Wien. Arch. inn. Med. **7**, 251 (1924). — 18. Rothlin: Biochem. Z. **111**, 219 u. 257 (1920). — 19. Freund: Arch. f. exper. Path. **86**, 266 u. **88**, 39 (1920). — 20. Snyder u. Martin: Amer. J. Physiol. **62**, 185 (1922). — 21. Lampe: Arch. f. exper.

Path. **117**, 92 (1926). — 22. Lampe u. Méhes: Ebenda **119**, 66 (1926). — 23. Baer u. Rössler: Ebenda **119**, 204 (1926). — 24. Macdonald u. Schlapp: J. of Physiol. **62**, 12 (1926). — 25. Vincent u. Curtis: Ebenda **63**, 151 (1927). — 26. Clark: Ebenda **66**, 274 (1928). — 27. Clark: Ebenda **69**, 171 (1930). — 28. Dale: Lancet **1**, 1179 (1929). — 29. Grab, Janssen u. Rein: Klin. Wschr. **1929**, 1539. — 30. Grab, Janssen u. Rein: Z. Biol. **89**, 324 (1930). — 31. Zipf u. Wagenfeld: Arch. f. exper. Path. **150**, 70 (1930). — 32. Haake: Ebenda **150**, 119 (1930). — 33. Staub: Arch. f. exper. Path. **162**, 420 u. 428 (1931). — 34. Demole u. Reinert: Ebenda **158**, 211 (1930). — 35. Bauer, Dale, Poulssen, Richards: J. of Physiol. **74**, 345 (1931). — 36. Michael, J. Mc.: Ebenda **75**, 241 (1932).